doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.12.009

Ⅰ期药物临床试验中静脉输液常见问题及对策*

朱 蓓[1],马曾庆[2],马梦圆[2,3],孙鲁宁[1,2],王永庆[2],周 辰[1△]

(1. 南京医科大学第一附属医院国家药物临床试验机构,江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院临床药理研究室,江苏 南京 210029; 3. 徐州医科大学药学院,江苏 徐州 221004)

摘要:目的 为Ⅰ期药物临床试验中精准静脉输液提供对策。**方法** 以注射用右旋兰索拉唑 20 mg 剂量的 361 次静脉输液为例,对Ⅰ期药物临床试验静脉输液中常见问题进行分析与总结。**结果** 除 1 例受试者因在首次静脉输液时输液量偏差较大而退出试验外,其余 360 次输液量均在规定误差范围(－3.32%～5.57%)内;静脉输液中的常见问题包括药液外渗、输液泵故障、受试者晕针,对策为定期培训相关人员,精准配制药液,输液/采血时选择合适静脉,加强输液泵维护,做好对受试者的宣传教育和知情同意,增强医护人员的责任心。**结论** 严格遵守临床试验方案和药物临床试验质量管理规范的规定,可确保Ⅰ期药物临床试验中的个体化精准静脉输液。

关键词: Ⅰ期药物临床试验;静脉输液;个体化用药;药事管理

中图分类号:R95 **文献标识码:A** **文章编号:1006－4931(2020)12－0035－03**

Common Problems and Countermeasures of Intravenous Infusion in Phase Ⅰ Clinical Trials

ZHU Bei[1], *MA Zengqing*[2], *MA Mengyuan*[2,3], *SUN Luning*[1,2], *WANG Yongqing*[2], *ZHOU Chen*[1]

(*1. National Drug Clinical Trial Institution, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210029; 2. Research Division of Clinical Pharmacology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210029; 3. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China 221004*)

Abstract: Objective To provide countermeasures of accurate and scientific intravenous infusion in phase Ⅰ clinical trials. **Methods** Taking 361 times of intravenous infusions in the 20 mg dose group of dexlansoprazole for injection as an example, the common problems of intravenous infusion in phase Ⅰ clinical trials were analyzed and summarized. **Results** Except for one subject who withdrew from the clinical trial due to a large deviation of infusion volume during the first intravenous infusion, the other 360 infusion volumes were all within the specified error range(－3.32%－5.57%). The common problems in intravenous infusion included liquid extravasation, failure of the infusion pump, and the subjects' needlesickness. The countermeasures were to regularly train relevant personnel, accurately dispense pharmaceutical liquids, select the appropriate vein during infusion/blood collection, strengthen infusion pump maintenance, do a good job of prmoting education and informed consent to the subjects, and enhance the sense of responsibility of medical staff. **Conclusion** Strict adherence to the protocol of clinical trials and GCP regulations can ensure individualized and accurate intravenous infusions in phase Ⅰ clinical trials.

Key words: phase Ⅰ clinical trial; intravenous infusion; individualized medication; pharmaceutical management

新药从研发到上市要经历漫长的过程,其中Ⅰ期药物临床试验是首次将新药应用于人体,旨在观察药物对健康受试者或患者的安全性和毒性,收集药代动力学相关参数,确定最大耐受剂量[1]。口服和静脉输液是Ⅰ期药物临床试验中最常见的给药方式。静脉输液时,要求受试者在相应时间内输注规定剂量的药物,并保证输液

*基金项目:国家"重大新药创制"科技重大专项[2018ZX09734007]。

第一作者:朱蓓,女,护师,研究方向为Ⅰ期药物临床试验,(电子信箱)mrandzb@sina.com。

△通信作者:周辰,女,主任医师,研究方向为Ⅰ期药物临床试验,(电子信箱)jsphkjzc@163.com。

运行[J]. 中国乡村医药,2019,26(1):57.

[8] 周淑群. 八位数库位码在我院病区药房药品管理中的应用[J]. 黑龙江医药,2014,27(3):598－599.

[9] 杨翠娣,陆少雁,苏剑欣,等. 基层药房药品库位编码的设计编排对药房工作效率的影响[J]. 北方药学,2016,13(2):166－167.

[10] 任春玲,李 毅,张金鹏,等. 货位号在药剂科药品管理中的应用[J]. 中国药房,2015,26(19):2686－2688.

[11] 郑咏池,唐仕炜. 药品货位号管理模式在医院药房中的应用[J]. 华西医学,2014,29(6):1146－1148.

[12] 陈小明. 货位号在药剂科药品管理中的应用[J]. 中医药管理杂志,2019,27(7):78－79.

[13] 陈锦华. 降低住院药房药品调配差错率[J]. 中国卫生质量管理,2016,23(1):51－54.

[14] 汪 洁. 库位码在医院物资库房管理中的应用[J]. 中国卫生产业,2018,15(23):16－19

[15] 张丽艳. 药品货位编码在药房管理中的应用[J]. 天津药学,2013,25(2):73.

(收稿日期:2020－01－22)

速率、药物浓度和输液总体积保持一致。其精准度直接决定药物进入体内的相对量，对药代动力学、药物效应学结果有巨大影响，对药物临床试验的完成质量至关重要。本研究中结合本院开展的“注射用右旋兰索拉唑健康受试者单次和多次给药的耐受性、药代动力学及药物效应学研究”（临床批件号：2016L01909）20 mg剂量组中受试者的静脉输液实际情况，探讨和分析Ⅰ期药物临床试验中静脉输液相关问题，以提高输液的精准度，确保试验质量。现报道如下。

1 流程

1.1 配药

试验药物配置遵循“现配现用”原则。给药前，研究护士进行生物安全柜消毒，洗手消毒，戴好口罩、帽子和手套，核对医嘱单、药物批号、器械批号、受试者姓名等。因配制药液需经排气及后续输液泵校准，故采取“超量配置”原则。同一剂量组中，将同一剂量的试验药/对照药溶于相应体积的溶剂，使药液浓度保持一致。连接输液皮条后进行排气，记录排气后的输液袋总质量（$W_{总}$）。

1.2 校准输液泵

输液泵能保证药液匀速、稳定、准确地泵入受试者体内[2]。使用前，将其固定于输液架上，将精密过滤输液器按要求卡入输液泵内部卡槽内，进行相应校准调试程序，配套使用精密量筒。结束后，记录所消耗的药液体积，换算成质量（W_1）。输液泵校准可重复2～3次，以确保输液的准确性。校准结束后，在输液泵程序中输入相应输液体积、输液速率，试验中始终保持输液参数一致。

1.3 给药

研究护士安置受试者至相应床位，取坐位，检查留置针是否通畅及在位，检查输液袋是否完整、渗漏及输液澄明度，连接输液皮条头皮针与留置针。给药前，研究护士需再次核对受试者姓名、试验药物信息、给药医嘱单，确认无误后，打开输液皮条流速调节器、皮条卡扣及留置针卡扣，启动输液泵，记录开始输液的时间。输液过程中观察输液是否通畅，注射部位是否漏液、红肿，输液泵是否报警，受试者是否有不适。输液过程中若输液泵提示故障，应立即关停输液泵并记录故障发生时间，迅速检查输液手有无肿胀，留置针及输液头皮针是否有弯折，是否有漏液等，排除故障后方可启动输液泵。

1.4 计算输液量

当输液量达到设定值时，输液泵发出提示音提示输液结束，此时关闭输液泵，记录结束时间。研究护士小心拔下输液皮条头皮针，将输液袋连同输液皮条从输液架及输液泵取下，称定输液后输液袋质量（W_2），并根据公式 $W_{实}=W_{总}-W_1-W_2$ 计算实际输液量，判断输液量是否符合试验要求。

本临床试验的20 mg剂量组共纳入37例受试者，分别输注阳性对照药与试验用药。该剂量组总计完成361次静脉输液，其中1例受试者因首次输液时药物剂量偏差较大（实际输液量小于规定输液量的90%）而退出试验，其余36例受试者中12例予阳性对照药，24例予试验用药，每例输液10次。Levene检验显示，对照组与试验组实际输液量差异无统计学意义（$P=0.432>0.05$），360例次的实际输液量与设定量偏差范围为-3.32%～5.57%。

2 常见问题

2.1 药液外渗

药液外渗是指静脉药液在静脉以外的软组织发生渗漏，是静脉输液时的常见问题[1]，主要表现为皮肤反应（包括胀痛、红肿、变硬）及循环受阻[3]。药液外渗导致药物进入人体内的实际剂量偏小，影响试验结果。其主要原因有：1）药液的理化性质，包括药液的渗透压、酸碱度及药液的刺激性等。化学治疗药物、甘露醇等具有较强刺激性，可能会破坏内皮细胞，导致血管淤血，增加血管内压并引起组织炎症及水肿，从而导致药液外渗[4]。2）护理人员的操作不当。相关护理人员操作方法不规范，操作不熟练，不能一次穿刺成功而导致。3）受试者的体质。部分受试者静脉较细小或有硬化，加大了穿刺难度，造成药液外渗[5]。

2.2 输液泵故障

常见问题是输液管堵塞及输液管有气泡，导致输液完成时间延后，影响后续生物样本采集时间，从而影响药代动力学结果。这常是由于输液时患者体位、姿势不对而造成输液管弯折及排输液管内气泡不完全所致。

2.3 受试者晕针

有些受试者输液时会出现紧张、害怕、焦虑等情绪，产生心理压力[6]，并对临床治疗及护理产生抵触情绪，甚至对静脉输液有较严重的恐惧感[7]。可能出现头晕、头痛及极度焦虑、紧张的情况，增加输液难度，甚至影响试验结果。

3 对策

3.1 定期培训相关人员

对操作人员进行系统的《药物临床试验质量管理规范》、临床试验技术及标准操作规程的培训。试验开始前制订药液配制及给药规范操作流程规范，研究护士、药师及相关人员应于给药前严格执行查对制度，核对试验

药物的名称、剂型、剂量、给药时间、给药量、给药途径、受试者姓名及编号是否正确。

3.2 精准配制药液

护理人员配药时需严格合规，溶剂应沿试验药物瓶壁缓慢推注，并适当反复振摇，使试验药物充分溶解，并避免沾染瓶壁。待药物充分溶解后，方可吸取，并向试验药物瓶内注入适量空气，使瓶内压力提高而易于吸出药液且避免残留。吸液时瓶身应尽量保持垂直状态，斜面向下插入针头进行吸液，将药液注入输液袋中。通常情况下，在瓶口处都会剩余少量药液，此时可将注射器针头适当调至瓶塞边缘处，吸净剩余药液。

3.3 输液/采血时选择合适的静脉

根据临床试验的有关规定有计划、合理地选择、使用静脉。推荐选择较粗、较直的血管，避开在关节、血管的交叉处穿刺，需在手臂远端到近端进行密集采血时，建议受试者选择静脉留置针[8]。其导管质地柔软，相比钢针对血管损伤较小，可使受试者维持正常的活动，且活动时不易发生外渗，并可在采集血液样本时减少穿刺次数，延长血管利用的时间[9]。

3.4 加强输液泵维护

大部分医院缺乏常规的静脉输液泵维护保养制度及规范的年检要求，多在输液泵报错、出现故障后才进行相应维修，且缺乏日常保养。静脉输液泵可通过特定程序精准控制输液[10]。但长时间使用后，会出现磨损和老化，如不适当保养，故障发生率会显著增加[11]。特别是在Ⅰ期药物临床试验中，输液泵使用较频繁，其流量、阻塞报警值等参数会因长期使用而产生较大波动[12]。输液时发生输液泵故障会直接影响药物进入受试者体内的状况，影响试验结果，甚至会因输液量不当而使受试者被迫退出试验。故应定期维护保养输液泵，并每年对其进行质量检测和校准，保证临床使用安全、可靠、准确，确保输液精准，并能降低血浆药物浓度的相关波动，提高医护工作的质量，保证试验结果可靠。

3.5 做好对受试者的宣传教育和知情同意

做好受试者的心理护理和健康指导工作，消除其焦虑、紧张、恐惧等负面情绪，并稳定其精神状况，有利于临床试验中输液的顺利进行。良好的宣传教育和知情同意可使患者更好地认识试验药物及药物临床试验，有利于增强其依从性，保障临床试验中输液的安全性和有效性[13]。

3.6 增强医护人员的责任心

输液时，医护人员应加强对输液受试者的巡视，仔细观察受试者的注射部位，一旦发现问题应及时排查，确保静脉输液准确、安全、有效地进行[14]。

4 结语

近年来，新药及仿制药呈“井喷式”涌现，越来越多的Ⅰ期药物临床试验得以开展。Ⅰ期药物临床试验为新药首次应用于人体，故较普通临床工作更严谨。研究护士作为研究者团队的一员，是受试者的“健康卫士”，更是Ⅰ期药物临床试验工作中的主力军[15]。精准配制试验用药与静脉给药在Ⅰ期药物临床试验中至关重要，应以相关管理制度为基础，多方把关，层层把控，尽可能地保障静脉药液配制与给药的精准度，为后续药代动力学的分析和生物等效性评价奠定基础，确保Ⅰ期药物临床试验结果准确、可靠。

参考文献：

[1] 贾春莉. 静脉输液外渗影响因素分析及其预防护理对策[J]. 临床医药文献电子杂志，2017，4(3)：510.
[2] 于丹洋，曲 哲. 输液泵和注射泵使用及质量控制的影响因素分析[J]. 中国医疗设备，2014，29(2)：125－126.
[3] 阳咏芳. 门诊患儿静脉输液外渗的原因分析及护理对策[J]. 中外医学研究，2018，16(29)：92－93.
[4] 崔英爱. 静脉输液药物外渗的原因及其预防和临床护理[J]. 中国医药指南，2015，13(23)：260－261.
[5] 贺书霞. 静脉输液外渗的原因分析及其预防护理[J]. 中国实用医药，2016，11(22)：208－209.
[6] 王婷婷，陶开丽，张海英. 静脉输液成功率的影响因素及护理体会[J]. 科技信息，2014(12)：278.
[7] 张 玲. 探讨门诊静脉采血患者晕针的原因分析及心理护理[J]. 首都食品与医药，2019，26(21)：114.
[8] 于伟越，袁永清，王 玲，等. 静脉留置针在药物临床试验采血中的应用与护理[J]. 中国病案，2013，14(3)：76－77.
[9] 张巧焕，李 娟. 药物Ⅰ期临床试验中静脉留置针采集血标本溶血原因及护理分析[J]. 中外女性健康研究，2019(11)：115－116.
[10] BATLINER M，WEISS M，DUAL SA，et al. Evaluation of a novel flow－controlled syringe infusion pump for precise and continuous drug delivery at low flow rates：a laboratory study[J]. Anaesthesia，2019，74(11)：1425－1431.
[11] 刘 斌，翟 伟，钟 蕾，等. 输液泵安全性影响因素分析[J]. 中国药物警戒，2015，12(4)：235－237.
[12] 倪少石，倪 萍，马继民，等. 注射泵流量误差校准规范的探讨[J]. 医疗卫生装备，2013，34(10)：107－108.
[13] 马 逊，吕小林. 微信交流在口服药物临床试验受试者管理中的应用[J]. 全科护理，2016，14(6)：614－617.
[14] 刘 畅. 静脉药物在新药Ⅰ期临床试验中的应用与护理干预效果分析[J]. 当代护士(上旬刊)，2018，25(5)：136－137.
[15] DAVIS AM，HULL SC，GRADY C，et al. The invisible hand in clinical research：the study coordinator's critical role in human subjects protection[J]. J Law Med Ethics，2002，30(3)：411－419.

（收稿日期：2019－12－25）